

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THÈSE

N° 366

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

CASTELBERG (Nino)

Né le 28 Mai 1907, à Buenos-Ayres (Argentine)

**DESTIN INTRACORPORÉAL
DE LA FOLLICULINE**

Président de thèse : M. JEANNIN, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

CASTELBERG (Nino)

Né le 28 Mai 1907, à Buenos-Ayres (Argentine)

DESTIN INTRACORPORÉAL DE LA FOLLICULINE

Président de thèse : M. JEANNIN, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1940

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	R. JUVIERE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLÉRY-RADOT.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée....	HENRI BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
Clinique médicale.....	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER
	RATHERY.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
	LAIGNEL-LAVASTINE
	GOUGEROT.
	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	CUNEO
	GOSSET
	GREGOIRE
	LENORMANT.
	VELTER.
	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
	MOCQUOT.
	OMBREDANNE.
	HARVIER.
	LEMAITRE.
	PIERRE DUVAL.
	M. VILLARET.
	TROISIÉRE.
	MATHIEU.
	LAUBRY.
	CLOVIS VINCENT.
	N...
	HAZARD.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.
Professeurs sans chaire.....	



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

hologie chirurgicale.. AMELINE.
 hologie médicale BARIETY.
 hologie médicale..... BÉNARD HENRI.
 hologie médicale..... BERNARD ETIENNE.
 rologie..... BESANÇON JUSTIN.
 tériologie..... BONNET.
 mie BOULANGER.
 hologie médicale..... BOULIN.
 ologie BROUET.
 hologie médicale..... BULLIARD.
 ologie médicale..... CACHERA.
 tomie CORDIER.
 hologie médicale COSTE.
 logie COUVELAIRE.
 sique DOGNON.
 logie FEY.
 hologie chirurgicale.. FUNCK.
 asitologie GALLIARD.
 tériologie GASTINEL.
 hologie chirurgicale.. DE GAUDART D'ALLAINES.
 siologie GAYET.
 hologie médicale..... DE GENNES.
 ologie GIROUD.
 hologie médicale..... HAGUENAU.
 rhino-laryngologie .. HALPHEN.

MM.

Anatomie pathologique.. HUGUENIN.
 Hygiène JOANNON.
 Obstétrique LACOMME.
 Obstétrique LANTUEJOL.
 Patologie médicale..... LAROCHE Gu.
 Parasitologie LAVIER.
 Pathologie médicale LELONG.
 Pathologie expérimentale LEMAIRE.
 Pathologie chirurgicale.. LEVEUR.
 Pharmacologie M^{me} J. LEVY.
 Pathologie chirurgicale .. MÉNÉGAUX.
 Pathologie médicale..... MOLLARET.
 Pathologie médicale..... MOREAU.
 Pathologie chirurgicale.. MOULONGUET.
 Pathologie médicale..... MOUQUIN.
 Pathologie chirurgicale.. PETIT UT.
 Médecine légale..... PIÉDELÈVRE.
 Obstétrique PORTES.
 Ophtalmologie RENARD.
 Physiologie RICHET.
 Pathologie chirurgicale.. SÈNEQUE.
 Pathologie médicale..... TURPIN.
 Obstétrique VIGNES.
 Pathologie chirurgicale.. WILMO^{nt} H.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

hologie chirurgicale.. ALGLAVE.
 rmacologie BJSQUET.
 siologie CHAILLEY-EERT
 tétrique GUÉNIOT.
 hologie chirurgicale .. HEITZ-BOYER.

MM.

Pathologie chirurgicale.. LARDENNOIS.
 Obstétrique LE LORIER.
 Parasitologie NEVEU-LEMAIRE.
 Pathologie chirurgicale .. SCHWARTZ.
 Obstétrique VAUDESCAL.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médica	BASSET.	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN.		BROCC.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR-VALLÉRY- RADOT.			
SEZARY.			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDoux-LEBARD.
Stomatologie	RUPPE.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES PARENTS

A LA MEMOIRE DE MA CHERE TANTE
Anna GEISSBERGER-CASTELBERG

A MON ONCLE
MONSIEUR H. GEISSBERGER

*Avec ma profonde reconnais-
sance,*

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEANNIN

Professeur de Clinique d'accouchements
Accoucheur des Hôpitaux
Membre de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur.

En témoignage de ma profonde reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de de cette très modeste contribution.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR A. BERGERET

*Avec le souvenir ému des
premières leçons de ma for-
mation médicale et avec mes
sincères remerciements pour
les bontés qu'il voulut bien me
marquer.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GOSSET

*En témoignage de profonde
reconnaissance pour le précieux
enseignement dont j'ai bénéfi-
cié dans son service.*

MONSIEUR LE DOCTEUR TARUY

Médecin des Hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR A. MOUCHET

Chirurgien honoraire des Hôpitaux.

*En remerciement de ses bons
conseils et de l'honneur qu'il
me fit en m'acceptant à sa con-
sultation de l'hôpital Bichat.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LEVAUT

A MONSIEUR LE DOCTEUR WEISSENBACH

A MONSIEUR LE DOCTEUR Robert LASCAUX

Ancien Interne des Hôpitaux.
Chirurgien de l'Hôpital du Raincy.

*En témoignage de gratitude
et de sincère et respectueuse
amitié.*

A MES BONS ET CHERS AMIS

MONSIEUR LE DOCTEUR Bernard LASCAUX

Médecin Lieutenant.
Interne des Hôpitaux de Paris.

MONSIEUR LE DOCTEUR J. Louis MEINIERE

Médecin Capitaine.
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Ancien Chef de Clinique à la Faculté.

MONSIEUR LE DOCTEUR J. J. SENECHAL

Médecin Lieutenant.
Ancien externe des Hôpitaux de Paris.

MONSIEUR LE DOCTEUR Pierre MAQUE-ROUELAUD

Ancien externe des Hôpitaux de Paris.

*En mémoire de nos belles
années d'étude et de chaude
amitié.*

INTRODUCTION

Parmi les problèmes physiologiques les plus complexes qui se sont posés à propos de la folliculine, l'un des plus délicats est celui de l'origine de cette hormone, primitivement considérée comme étroitement liée à l'ovaire, et dont la découverte chez le mâle a bouleversé les données étiologiques.

C'est Klein qui en 1911 suggéra ce nom de « folliculine » pour l'hormone ovarienne, terme repris et adopté par Courrier, alors que les Allemands adoptaient toute une terminologie avec une prolixité étonnante, et que les pays de langue anglaise utilisaient les noms de « œstrin » (Parkes et Bellerby), « d'estrone » (Marrian). Mais la diversité des noms n'empêchait pas que l'accord fut presque parfait quant à l'origine ovarienne comme lieu exclusif de formation de cette hormone.

Cependant, on ne devait pas tarder à se rendre compte que, dans l'organisme de la femme et des animaux femelles, des tissus autres que le tissu ovarien étaient à même de former des « principes possédant des propriétés chimiques et pharmacodyna-

miques très voisines et parfois identiques à celles de la folliculine (Simonnet) ».

Cependant, les méthodes de « test » de la folliculine allaient en se perfectionnant, et on constata rapidement que l'homme et les animaux mâles recélaient dans leurs urines et dans leur sang des quantités de folliculine variant de traces à des quantités importantes.

C'est surtout à la démonstration de la fonction œstrogène de la folliculine que sont dûs les résultats acquis par la suite en ce qui concerne la présence de ces principes « analogues » dans des éléments n'appartenant pas à la série animale. En effet, si l'on dressait actuellement une liste de tous les éléments et organismes susceptibles de fournir de la folliculine ou un principe œstrogène en tous points semblables, on y trouverait, non seulement des êtres à fonction œstrales similaires à celles de la race humaine, mais encore des végétaux, des minéraux, des éléments microbiens.

Donc, compte tenu des formations extragénitales de la folliculine, il faut encore suivre cette folliculine sécrétée, lors de sa traversée dans l'organisme et étudier son élimination par les émonctoires naturels. Alors que la plupart des autres hormones sont rapidement détruites dans l'organisme dès leur sécrétion, la folliculine, « traverse » et « s'élimine ».

Ce sont ces traversées que nous nous proposons d'examiner, à partir de sa formation dans les organes producteurs, jusqu'à son élimination, et nous rappellerons en passant son comportement dans le sang.

Nos conclusions, après cette synthèse, ne seront qu'hypothétiques. Plus tard, peut-être, l'expérimentation nous permettra-t-elle, dans des conditions autres que celles présentes, de chercher à étayer ces hypothèses.

FORMATION DE LA FOLLICULINE AU NIVEAU DE LA SPHERE GENITALE

Une étude de cette formation doit nécessairement envisager successivement : chez la femelle, le rôle de l'ovaire en dehors de la gravidité, ce rôle au cours de la gravidité, le rôle de l'œuf; chez le mâle, le rôle du testicule.

ROLE DE L'OVAIRE EN DEHORS DE LA GRAVIDITÉ.

C'est en 1922 que Frank mit en évidence les propriétés œstrogènes du liquide folliculaire. Un certain nombre d'expérimentateurs lui succèdent, obtenant des résultats semblables à ceux de ses expériences, mais c'est à Allen et Doisy que revient le mérite d'avoir mis au point une méthode permettant de mettre ce pouvoir parfaitement en évidence (Test d'Allen et Doisy).

Petit à petit, on mit en lumière la présence de l'hormone dans le tissu ovarien de diverses espèces de mammifères, dans celui des oiseaux, et même des poissons. Le dosage quantitatif, la répartition quantitative furent réalisés (Allen, Fellner).

On se rendit compte par ce titrage que le degré de maturité des follicules influençait l'activité du liquide folliculaire. Les petits follicules sont moins riches que les gros, ce qui explique que, chez la femme, peu après l'ovulation, alors que les follicules existants sont petits, la quantité d'hormone n'est que le cinquième ou le sixième de la teneur en hormone d'un seul follicule mûr.

On constate, par exemple, qu'un follicule qui contient moins de un demi-centimètre cube de liquide folliculaire donne au test un résultat négatif, alors qu'un follicule mûr, contenant 2 à 3 centicubes de liquide, contient de 8 à 12 Unités Rat de folliculine. Les follicules hémorragiques donnent peu de réponses. Quant aux kystes on peut résumer en quelques lignes leur teneur en folliculine :

	<u><i>Teneur en folliculine</i></u>
Kystes folliculaires bordés de cellules de la granulosa....	Quantité considérable
Kystes séreux, kystes dermoïdes	Négative
Kystes folliculaires à liquide coloré	Légère
Kystes folliculaires à liquide clair	Plus légère
Tumeurs de l'ovaire à cellules thécales	Assez nette
Tumeurs à cellules de la granulosa	Assez nette

La présence de folliculine dans le corps jaune, qui avait été reconnue dès le début des tentatives de dosage, a été par la suite niée avec énergie par certains expérimentateurs, affirmée à nouveau avec non moins d'énergie par d'autres. Certains trouvèrent les extraits de corps jaune régulièrement dépourvus d'action œstrogène; d'autres — et parfois les mêmes — arrivèrent à des résultats contradictoires.

En réalité, il semble que la teneur en folliculine du corps jaune varie avec l'âge de celui-ci. Le corps jaune de gestation contient peu de folliculine, alors que le corps jaune prélevé après dépôt d'un ovule dans les trompes en est extrêmement riche. Il est à noter d'ailleurs que vers le vingtième jour du cycle, l'activité œstrogène du corps jaune décroît considérablement.

Il est à peu près impossible, en l'état actuel de nos connaissances, de dire d'une manière précise si le corps jaune joue un rôle sécrétoire vis-à-vis de la folliculine, ou, si au contraire il n'a que des fonctions d'emmagasiner. Elden prétend qu'il ne s'agit que d'une accumulation passive. Allen croit qu'il existe dans le corps jaune des petites quantités de liquide folliculaire tertiaire (Robinson) dont la sécrétion ne se ferait qu'après l'ovulation, et qui renfermerait une quantité importante de folliculine. Fellner attribue au corps jaune un rôle fondamental dans la production de la folliculine, mais une telle hypothèse n'a pu être démontrée expérimentalement.

Paradoxalement, certains kystes lutéiniques ont été

trouvés d'une teneur fort élevée en folliculine, alors que d'autres au contraire s'en sont révélés à peu près démunis.

Alors que certains expérimentateurs (Allen) trouvent que la femme ne possède qu'un stroma ovarien inactif en pouvoir œstrogène, Zondeck et Aschheim qui l'avaient d'abord trouvé inactif, se sont aperçus qu'il était actif durant la grossesse en cas de présence de follicules en état d'atrésie. Les opinions vont ici s'affronter. Ceci est d'autant moins surprenant que la paroi des follicules contenant de la folliculine en quantité importante, une préparation de tissu ovarien risque de toujours contenir des follicules et par conséquent de provoquer l'effet œstral chez le rat sans que l'on puisse dire si cet effet a été provoqué par le tissu ovarien lui-même ou par les follicules adjoints. Les vaisseaux sanguins et lymphatiques voisins des gros follicules contiennent vraisemblablement de la folliculine. Enfin, l'hormone intra-folliculaire est susceptible de diffuser post-mortem.

Seguy a soutenu que la folliculine n'était pas une hormone ovarienne, ainsi que nous le verrons plus tard. Même en l'absence de maturation folliculaire, on peut observer chez l'animal des manifestations œstrales. Des sujets impubères, chez lesquels on peut déceler une influence hormonale avant l'ovulation, peuvent se montrer dotés capables d'une élimination de folliculine.

L'application des rayons X dans le but de détruire les follicules chez l'animal d'expérience, laisse persis-

ter le rythme œstral. Cependant, il est possible qu'un certain nombre de petits follicules et d'ovocytes primaires ne soient pas touchés par les radiations. Ce ne serait que lorsqu'il y a atrophie complète des structures fonctionnelles que les processus vaginaux cycliques cesseraient de se manifester. L'expérimentation d'ailleurs n'est nullement probante, car on sait que les rayons X seuls, en l'absence d'ovaire, seraient capables de faire apparaître le rut et que, dans ces conditions, une formation de substance œstrogène est possible, même en l'absence de formation ovarienne.

Sans revenir sur les expériences diverses tentées sur les animaux, nous pouvons rappeler l'opinion de Schubert, qui admet qu'en castrant un animal 36 à 48 heures avant la maturation folliculaire, on n'empêche pas l'apparition des signes vaginaux de l'œstrus, alors que les follicules n'avaient pas atteint leur maturité au moment de l'intervention.

L'administration d'hormone préhypophysaire provoque une apparition de l'œstrus : celui-ci peut se produire : 1° sans que l'action ovarienne de l'hormone soit apparente; 2° même si l'on pratique l'ovariectomie après l'administration de l'hormone gonadotrope (Fels).

Aschheim, Zondek avaient localisé dans les cellules de la thèque interne la formation de la folliculine. Moricard admet que la sécrétion de la folliculine est bien localisée dans ces cellules, car elles possèdent histologiquement un chondriome, une zone de Golgi, une organisation endocrinienne, tandis que, par oppo-

sition, le liquide folliculaire est secrété par les cellules de la granulosa qui ne possèdent pas d'organisation endocrinienne.

La folliculine, donc : 1° pénétrerait dans la cavité folliculaire, se diluerait dans le liquide folliculaire où elle serait utilisée par l'utérus en vue de la nidation de l'ovule, en assurant peut-être la maturation de l'ovocyte; 2° elle passerait dans la circulation générale, par laquelle elle déterminerait le phénomène de l'œstrus, assurant l'apparition ou le maintien des caractères sexuels.

ROLE DE L'OVAIRE DURANT LA GRAVIDITÉ :

L'élimination urinaire de la folliculine chez la femme non gravide s'élève de 45 à 300 US, l'élimination pendant la grossesse s'élève à 15.000 US en moyenne. Est-il possible que l'ovaire contribue à ces formations d'hormone? Mais alors il faudrait admettre que le corps jaune ou le tissu interstitiel seraient capables d'assurer une sécrétion semblable. Le corps jaune gravidique des premières semaines contient bien de la folliculine, mais dès le 60^e jour, n'en contient plus. Le tissu interstitiel ne contient de la folliculine que s'il se compose de quelques follicules atrophiques à thèque développée.

Comme on a trouvé chez la jument gravide de la folliculine en quantité assez importante dans le foie, très importante dans le rein, moins importante dans l'ovaire, on peut croire que la présence de folliculine

dans celui-ci ne signifie pas nécessairement que ce soit là son lieu de formation. Or, on peut pratiquer l'ovariectomie au cours de la grossesse sans interrompre celle-ci et sans diminuer le taux de folliculine sanguine urinaire. Ceci toutefois ne démontre pas que l'ovaire ne joue pas un rôle dans la production gravidique de la folliculine, et ne prouve pas non plus, qu'en l'absence d'ovaire il n'y ait pas vicariance de la part de l'œuf, mais permet d'admettre l'intervention de ce dernier, et démontre que la part de l'ovaire dans la formation de la folliculine n'est pas prépondérante. Enfin, quelles que soient les variations anatomiques de l'hypophyse au cours de la grossesse, il ne semble pas que celle-ci puisse jouer un rôle quelconque dans la formation de la folliculine pendant la gravidité.

ROLE DU FŒTUS :

Moricard admet, à titre hypothétique, la possibilité mais non la nécessité de l'intervention du fœtus, car en cas de mort du fœtus avec rétention placentaire, il y a persistance de la folliculinurie.

On trouve de la folliculine dans le sang du cordon, dans le méconium, dans le sang veineux maternel, un peu moins dans le sang rétro-placentaire, et, pour résumer les constatations diverses, on peut dire que le fœtus contient plus de folliculine que la mère et que tout se passe comme si le fœtus fabriquait cette hormone.

D'autre part, l'ovaire fœtal qui peut atteindre 28 % du poids du fœtus dans certaines espèces animales, semble être en activité endocrinienne, et peut intervenir dans la production de folliculine pendant la gestation. Toutefois, les autres organes du fœtus contenant de la folliculine, il est possible que celle qui a été trouvée dans l'ovaire fœtal, n'y soit pas sécrétée.

Siegert, Thomas n'ont pas trouvé de follicule en maturation dans l'ovaire fœtal de l'espèce humaine, bien qu'il puisse présenter un certain degré d'activité fonctionnelle à la naissance.

Ils estiment par conséquent qu'il ne peut être la source de l'hormone trouvée pendant la grossesse.

LIQUIDE AMNIOTIQUE. LIQUIDE ALLANTOIDIEN :

Chez certains animaux la folliculine a été trouvée dans l'un et l'autre liquide, chez d'autres les résultats ont été négatifs. Il semble que ces recherches ont été sans signification.

ROLE DU PLACENTA :

Les quantités de folliculine trouvées dans le placenta sont très variables d'une espèce à l'autre. Nous ne pouvons entrer ici dans l'énumération détaillée des quantités trouvées dans le placenta des diverses espèces, nous bornant à rappeler que le placenta humain contient de la folliculine. C'est au trophoblaste que serait dévolue la fonction sécrétrice. La déciduale ne contiendrait pas de folliculine. On admet en raison

de diverses observations et expérimentations, et bien que Parkes et Bellerby soutiennent l'opinion contraire, que la folliculine passe de la mère au fœtus. On admet également que la disparition de la folliculine de l'urine de la mère sitôt après l'accouchement n'est pas nécessairement en rapport avec l'expulsion du placenta et bien plutôt avec celle de l'œuf en sa totalité. Cependant, chez certaines grosses espèces domestiques, comme la jument, l'élimination urinaire de la folliculine diminue déjà un ou deux mois avant la mise bas. Chez le nouveau-né de l'espèce chevaline la folliculine disparaît. Il est vraisemblable (Simonnet) que la folliculine de gestation tire son origine au moins en partie du placenta.

ROLE DU TESTICULE :

On s'est rendu compte que parmi tous les organes d'une espèce similaire (espèce chevaline) c'est le testicule d'étalon qui est l'organe le plus riche en folliculine, et même de tous les organes dans lesquels la folliculine ait été dosée, le plus riche en folliculine qui soit actuellement connu.

Les vésicules séminales ne contiennent que peu de folliculine.

Le testicule de la plupart des animaux domestiques en renferme, et même celui des oiseaux (Champy), Courrier ayant même trouvé que les testicules ectopiques du verrat possèdent un pouvoir œstrogène équivalent à celui du testicule normal dans la même espèce.

FORMATIONS DE LA FOLLICULINE EXTRA-GENITALES

FORMATION EXTRA-GÉNITALE CHEZ LES MAMMIFÈRES :

Sans qu'on puisse dire exactement qu'il s'agisse véritablement de formation de folliculine, on a constaté qu'il était possible de préparer des extraits possédant l'activité œstrogène, à partir de nombreux organes.

La glande pinéale de l'homme ou de la femme possède une activité œstrogène égale à 2 ou 3 US de folliculine.

La pré-hypophyse est dotée d'activité (Brouha et Simonnet).

Le foie est sensiblement actif, même le foie de fœtus, la bile possède 600 à 800 UR de folliculine par litre.

Chez la femelle des grandes espèces animales domestiques, le pancréas est plus actif que chez le mâle. Le rein de porc donne 20 UR par kilogramme. Certains muscles de femme normale, tels que le psoas, contiennent de la folliculine.

Il semble que l'extrait de muscle utérin soit inactif

et que certains autres organes le soient pratiquement : rate, parathyroïde, thymus, lobe postérieur de l'hypophyse.

FORMATIONS DIVERSES :

On a constaté qu'il existe de la folliculine, ou tout au moins un pouvoir œstrogène dans les tissus néoplasiques, ainsi que dans le sang ou les urines de sujets porteurs de certaines tumeurs. Ceci donnerait à croire sans le prouver définitivement que les néoplasmes sont susceptibles de former cette hormone ou une substance œstrogène analogue. Nous devons rappeler ici que les substances cancérigènes synthétiques, en particulier celles dérivant d'un noyau anthracène sont dotées d'un pouvoir œstrogène puissant.

Chez les animaux inférieurs, on a trouvé la possibilité d'extraire des substances actives à partir d'organismes appartenant aux espèces zoologiques les plus variées : infusoires, arthropodes, vers, papillons.

Des extraits œstrogènes ont été préparés à partir des végétaux les plus divers : semence de betterave à sucre, tubercule de pomme de terre, racine de persil, pulpe de cerise ou de prune, chaton du saule, sureau, tilleul, levure de bière, inflorescence de bégonia, etc...

L'avoine germée contient un principe œstrogène qui n'existe pas dans l'avoine non germée. Butenandt et Jacobi ont extrait de la noix palmiste une substance cristallisée qu'ils ont identifié à la folliculine. La lignite, la houille, le naphte, l'asphalte, la tourbe, contiennent de la folliculine (Aschiheim).

Le bacille tuberculeux humain, cultivé sur milieu synthétique et desséché, contient de la folliculine à raison de 250 US par kilogramme. Les extraits de staphylocoque et de colibacille, en cultures jaunes, et le filtrat du milieu de culture contiennent une substance œstrogène.

FOLLICULINE DANS LES SUBSTANCES ALIMENTAIRES :

L'alimentation de l'homme peut apporter des quantités notables de folliculine bien que ces quantités soient relativement faibles et Walker et Janney ont tenté un dosage des aliments principaux. D'une manière générale on peut dire que ces apports sont considérés comme faibles, ne dépassant pas 50 à 150 US par jour, bien que le lait, les œufs de poule ou de poisson, se soient montrés actifs, le lait en particulier pouvant atteindre 30 à 50 US par litre.

Une alimentation cherchant à constituer un régime riche en hormones ne semble cependant pas pouvoir être expérimentalement établie, la plus grande partie des unités souris ingérées étant éliminées par les fèces et ne pénétrant pas l'économie (Eng).

CIRCULATION ET ELIMINATION DE LA FOLLICULINE

La folliculine est présente dans les humeurs de l'organisme, sang et liquide céphalo-rachidien.

PRÉSENCE DANS LE SANG :

Le taux du principe œstrogène dans le sang en dehors de la gravidité, est relativement petit, dépassant rarement chez la femme normale de 40 à 50 UR par litre de sang. Il est d'ailleurs assez délicat, pour se livrer à une expérience de ce genre, de procéder au cours du cycle menstruel à des prélèvements successifs de 40 à 50 cc. de sang. Cependant, on a pu constater que la folliculinémie augmente régulièrement au cours du cycle menstruel pour atteindre son maximum un peu avant les règles.

Au cours de la grossesse la folliculinémie augmente progressivement du deuxième mois à l'accouchement pour diminuer très rapidement ensuite.

Au moment de la ménopause le taux s'abaisse graduellement et devient aussi faible que durant la période infantile. Au moment de la puberté il est vrai-

semblable que des dosages poursuivis en série permettraient de déceler une augmentation du taux de la folliculine avec une ébauche de cycle sexuel.

On retrouve dans le sang de l'homme et dans celui des mâles des principales espèces domestiques un principe œstrogène sans que l'on puisse observer un rythme cyclique analogue à celui de la femme.

Au niveau de l'endomètre le sang menstruel est très riche en folliculine, alors que dans le sang vaginal elle est au même taux que dans le sang circulant.

PRÉSENCE DANS LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN :

La folliculinorachie est plus élevée que la folliculinémie. Elle est notable chez la femme en période menstruelle. Chez l'homme on ne peut la déceler que dans certains états pathologiques.

Le principe œstrogène décelé dans le sang ou dans le liquide céphalo-rachidien n'est pas d'une nature chimique pratiquement définie. Il est vraisemblable (Brunelli) que les principes œstrogènes définis qui ont été isolés dans l'urine existent dans le sang, ainsi que d'autres principes voisins de l'hormone ovarienne, sous forme de combinaisons, soit avec des acides organiques, soit avec des lipides ou des protides. La répartition est à peu près égale entre le plasma et les globules, avec concentration sur les globules de la folliculine hématique plasmatique, vers le troisième mois de la grossesse.

VOIES D'ELIMINATION

La folliculine est éliminée par tous les excréta de l'individu.

FOLLICULINURIE :

On trouve de la folliculine dans l'urine des deux sexes et à tous les âges avec des variations notables suivant l'âge ou les circonstances.

L'urine du nouveau-né mâle ou femelle contient de la folliculine, en partie d'origine maternelle, en partie dûe aux cellules sexuelles du nouveau-né. Cette élimination cesse dès la deuxième semaine.

Au cours de la période infantile les taux sont faibles, indépendamment du sexe. Au cours du cycle menstruel on trouve un premier maximum d'élimination vers le milieu de l'espace intermenstruel et un deuxième élevé avant les règles.

Au cours de la ménopause, après un stade hyperhormonal apparaît un stade oligo-hormonal, l'élimination, faible, pouvant durer jusqu'à l'extrême vieillesse.

L'ovariectomie ne supprime pas la folliculinurie.

L'urine des mâles donne toujours des extraits œstrogènes. Dans l'espèce chevaline, Zondek fait remarquer que l'on peut diagnostiquer le sexe par l'analyse biologique de l'urine, en tenant compte du fait paradoxal que c'est la présence de folliculine en quantité élevée qui caractérise le mâle.

On admet généralement que la folliculinurie est en rapport direct avec la folliculinémie, toutefois ce rapport n'est pas constant, ni définitivement établi.

FOLLICULINE FÉCALE :

On trouve toujours de la folliculine dans les fèces, ainsi que dans le méconium. Cette folliculine provient pour une part de l'alimentation ; on a admis d'une façon tout à fait hypothétique qu'une autre partie proviendrait d'une dégradation bactérienne des stérols, ou simplement des microbes eux-mêmes. Les variations de la folliculine fécale sont synchrones à celles de la folliculine urinaire. L'élimination intestinale est possible, l'élimination biliaire est certaine.

FOLLICULINE DANS LE LAIT :

Les résultats sont discordants quant à la présence de folliculine dans le lait, certains auteurs en trouvant, d'autres non. Il en est de même de la présence de la folliculine dans le colostrum. Il est cependant fort probable que, dans les premiers jours de la lactation au moins, il n'y ait pas d'élimination mammaire de folliculine.

Signalons en outre, que quelques auteurs dont Comreau-Montasse, ont trouvé des petites quantités de folliculine dans la salive. Il ne semble pas que l'on en ait trouvé dans le suc gastrique.

DESTRUCTION DANS L'ORGANISME

La folliculine est-elle détruite dans l'organisme?

Sans vouloir revenir sur l'expérimentation, nous devons toutefois, rappeler que la plus grande partie de la folliculine administrée par os ou par voie sous-cutanée passe dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien, mais en disparaît rapidement. Elle n'est pas alors éliminée d'une manière rapide ou massive, car la folliculinurie consécutive représente moins de 1 % de l'hormone administrée.

L'expérience montre que les produits très purs sont éliminés en plus forte proportion que les produits moins purifiés. Une dose massive donne une folliculinurie plus importante que la même dose administrée en plusieurs fois.

Il semble donc que la folliculine disparaît au moins partiellement dans l'organisme, soit par transformation en une substance faiblement œstrogène éliminée par l'urine, soit par mise en réserve dans l'organisme, soit par destruction dans le sang ou par certains organes.

Les faits expérimentaux prouvent la réalité d'une

destruction dans l'organisme. Les auteurs ne semblent pas d'accord en ce qui concerne le lieu de cette destruction, Marrian et Parkes semblant attribuer au poumon le pouvoir destructeur le plus marqué, tandis que d'autres expérimentations (Zondek) sembleraient avoir démontré que c'est au niveau du foie que se produit la disparition du pouvoir œstrogène. Quel est le mécanisme de cette disparition? S'agit-il d'un phénomène diastasique? (En faveur de cette hypothèse, il est à remarquer qu'il est supprimé par l'action de la température.)

Cependant, nous pouvons dire qu'en l'état actuel de nos connaissances, la nature même des transformations subies par la folliculine dans l'organisme reste inexpliquée.

HYPOTHESES CONCERNANT LA FORMATION DE LA FOLLICULINE

Nous ne voulons pas terminer cette étude sans rappeler quel est l'état actuel de nos connaissances — ou plutôt des hypothèses mises en avant — quant à l'origine et au mode de formation de l'hormone folliculaire dans l'organisme animal.

On ne peut croire que l'ovaire se comporte comme les autres glandes endocrines et qu'il élabore la folliculine en se servant de matériaux qui lui sont apportés par le sang. Les études constituant la nature chimique de la folliculine permettraient de croire qu'il s'agirait en l'occurrence d'une transformation du cholestérol ou d'une substance voisine.

Une autre hypothèse serait celle de Seguy et, sans revenir sur les divers faits expérimentaux qui plaident en faveur de l'une ou l'autre hypothèse, nous aurons tendance à incliner dans le sens de cette dernière rapportée dans les termes suivants par le Professeur Simonnet :

« La folliculine serait un principe banal, répandu
« dans tous les organismes, particulièrement dans

« ceux qui présentent un grand nombre de mitoses;
« chez la femme, elle serait éliminée sous forme de
« lutéine et sous forme de folliculine ou de produits
« voisins; dans certaines espèces (jument), sous forme
« d'équiline et d'équilénine; chez le mâle, elle serait
« éliminée sous forme de masculine et de folliculine.
« Le rôle de l'ovaire dans la production de folliculine
« serait faible ou nul; il ne l'excréterait même pas,
« mais la neutraliserait en la transformant en hor-
« mone lutéinique. »

Cette théorie est basée sur le fait que, lors de l'étude des formules de constitution des principes œstrogènes, on a pu constater les parentés possibles avec les autres hormones sexuelles et, en particulier, leur parenté avec le cholestérol. D'autre part, la présence de folliculine après ovariectomie ou après la ménopause, conduit à admettre que tous les tissus sont formateurs de folliculine, hypothèse qui s'intègre admirablement dans le problème des inter-relations hormonales. Zondek croit que chez la femelle l'hormone mâle éliminée n'est qu'un résidu de la formation de la folliculine, tandis que chez le mâle la folliculine serait un sous-produit ou un témoin de la formation de la masculine. L'expérimentation toutefois n'est pas en faveur de cette hypothèse. Le problème physiologique reste ouvert en entier, l'avenir est à l'expérimentation!

CONCLUSIONS

1° Alors que l'hormone ovarienne a été longtemps considérée comme secrétée uniquement par l'ovaire, il est démontré que l'organisme femelle peut, par d'autres tissus, former des principes œstrogènes voisins ou identiques. Le mâle, les végétaux, les minéraux, et certains organismes inférieurs contiennent ou produisent également des principes œstrogènes.

2° Il semble que la folliculine contenue dans le corps jaune n'y soit pas secrétée et qu'il ne s'agisse là que d'une accumulation passive.

3° Le stroma ovarien ne semble pas contenir de folliculine ni participer à sa formation.

4° La maturation folliculaire n'est pas nécessairement liée à la production de folliculine. Celle-ci serait formée dans les cellules de la thèque interne.

5° L'intervention du fœtus est possible mais non nécessaire. Le placenta peut jouer un rôle dans la production de la folliculine gravidique.

6° Il semble que la folliculine endogène ou exogène soit rapidement détruite dans l'organisme, sans que

BIBLIOGRAPHIE

ALLEN (E.). — The ovarian follicular hormone : a study of variation in pig, cow and human ovaries. *Proc. Soc. biol.*, 1926, T. 25, 385-387.

ALLEN (E.), PRATT (J.-P.) et DOISY (E.-A.). — The ovarian follicular hormone. Its distribution in human genital tissues. *J. A. M. A.*, 1925, t. 85, 399-405.

ALLEN (E.), PRATT (J.-P.), NEWELL (Q.-U.) et BRAND (L.-J.). — Hormone content of human ovarian tissues. *Am. J. Physiol.*, 1930, t. 92, 127-143.

ASCHHEIM (S.). — Über das Vorkommen östrogenen Wirkstoffe in Bitumen. *Z. Geburt*, 1933, 527-528.

ASCHHEIM (S.) und ZONDEK (B.). — Hypophysenvorderlappenhormon und Ovarialhormone in Harn vom Schwangeren. *Klin. Woch.*, 1927, 1932.

BROUHA (L.) et SIMONNET (H.). — Effets de l'injection d'extraits de liquide folliculaire chez les femelles pubères. *C. R. Soc. Biol.*, 1925, 557.

- BROUHA (L.) et SIMONNET (H.). — Recherches sur la distribution de folliculine dans l'organisme. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, 459.
- BRUNELLI (B.). — Sulla funzione veicolante delle protéine plasmatiche per l'ormone follicolare. *A. i. Pharmac.*, 1935, 49, 262-271.
- BUTENANDT (A.), und JACOBI (H.). — Ueber die Darstellung eines krystallisierten pflanzlichen Tokokinins (Thelykinins) und seine Identifizierung mit dem α -Follikelhormon. Untersuchungen über das weibliche Sexualhormon (X. Mitt.). *Z. physiol. Chem.*, 1933, 218, 104-112.
- COMEAU-MONTASSE (L.). — De l'intérêt d'un examen biochimique de la salive dans un grand nombre de processus physio-pathologiques. *T. Méd.*, Paris, 1933.
- ESSEN-MOELLER (E.). — Doppelzeitige Ovariectomie in Anfange der Schwangerschaft aus getrogenes Kind. *Zent. Gyn.*, 1904, 28, 869-870.
- FELLNER (O.). — Ueber die Beeinflussung der sekundären Geschlechtsmerkmale. *Klin. Woch.*, 1932, 11, 447-449.
- FLATEAU (S.). — Ueber Ovariectomie während der Schwangerschaft. *A. Gyn.*, 1907, 82, 452-471.
- GILARDINO (F.). — Ricerche e considerazioni sugli ormoni ovaro-ipofisari nel sangue mesturale. *Riv. Gynec.*, 1934, 61, 226-229.

ISCOVESCO (H.). — Le lipoïde utéro-stimulant de l'ovaire. Propriétés physiologiques. *C. R. Biol.*, 1912, 73, 104.

KEMP (T.) et PEDERSEN-BJERGAARD (K.). — De la teneur en folliculine du sang de femmes enceintes et de la répartition de la folliculine entre les globules rouges et le plasma. *C. R. Biol.*, 1932, 111, 329.

LAQUEUR (E.), HART (P.), JONGH (S.), E. DE, und WIJSENBEEK (I.). — Ueber das Hormon des östrischen Zyklus. II. Beitrag zu der chemischen und pharmakologischen Eigenschaften und zur Eichung eines östrogenen Hormons. *Dtsch. Méd. Woch.*, 1926, 52, 4-6.

LIPSCHUTZ (A.). — Phase folliculaire ovarienne et phase vaginale oestrale. *C. R. Biol.*, 1932, 109, 92.

LOEWE (S.), VOSS (H.) et E. und PASS (E.). — Ueber weibliche Sexualhormone (Thelykinine). XIII. Mitt. Beobachtungen zur Frage der Theikininwirkung an Vögeln. *Pfluger's A.*, 1926, 215, 453-456.

MORICARD (R.). — Proliferine sexuelle femelle, contribution à l'étude de la fonction de la folliculine. *T. Méd.*, Paris, 1934.

PARKES (A.-S.) and BELLERBY (C. W.). — Oestrin and placenta. *J. Physiol.*, 1925, 62, 385-396.

PHILIPP (E.). — Ein Beitrag zur hormonalen Wirkung der Placenta auf die Brustdrüse. *Zent. Gyn.*, 1924, 48, 2527-2528.

ROBINSON (A.). — The formation, rupture and closure of ovarian follicles in ferrets and ferret polecat hybrids and some associated phenomena. *Trans. roy. Soc.*, Edinburgh, 1918, 52, 302, in ALLEN E.

SEGUY (J.). — Métrorragies polyhormonales. *Médecine*, 1932, 13, 277-281.

SEGUY (J.). — La folliculine est-elle une hormone ovarienne ? *Bull. méd.*, 1935, 49, 741-744.

SIEGERT (F.), und SCHMIDT-NEUMANN. — Der Hormonspiegel in mütterlichen und kindlichen Blut an Ende der Schwangerschaft. *Zent. Gyn.*, 1930, 54, 1630-1637.

SILBERSTEIN (F.), und ENGEL (P.). — Ueber das Auftreten einer Brunstsoffer in Blut und Geweben unter pathologischen Verhältnissen; V. Mitt., Einfluss der Kastration. *Wien. klin. Woch.*, 1933, 46, 1351-1352.

SIMONNET (H.). — Contribution à l'étude de la sécrétion interne de l'ovaire, les propriétés du liquide folliculaire. *T. Vét.*, Paris, O. Doin, 1928.

SIMONNET (H.). — Le rôle de l'hormone folliculaire en physiologie normale et pathologique, 1 vol., Masson, édit., 1937.

WALKER (S.), B. and JANNEY (J.) — Estrogenic substances. II. An analysis of plant sources. *Endocr.*, 1930, 14, 389-392.

ZONDEK (B.). — Das Ovarialhormon und seine klinische Anwendung. *Klin. Woch.*, 1926, 5, 1218-1220.

ZONDEK (B.). — Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. Berlin et Vienne, J. Springer, 1^{re} éd., 1931; 2^e éd., 1935.

ZONDEK (B.). — Mass excretion of oestrogenic hormone in the urine of the stallion. *Nature*, 1934, 133, 209-210.

ZONDEK (B.) et ASCHHEIM (S.). — Experimentelle Untersuchungen über die Funktion und das Hormon des Ovariums. *Klin. Woch.*, 1925, 4, 1388-1390.

ZONDEK (B.) et ASCHHEIM (Z). Zur Funktion des Ovarium. III. Die Entstehung des Follikelsafter. *Klin. Woch.*, 1926, 5, 400-404.

